

学位授与番号	医博乙第1352号
学位授与年月日	平成7年10月9日
氏名	松 智 彦
学位論文題目	アミノ酸インバランス輸液製剤の抗腫瘍効果に関する基礎的研究 —吉田肉腫胆癌ラットによる実験的検討—
論文審査委員	主 査 教 授 渡 邊 洋 宇 副 査 教 授 宮 崎 逸 夫 教 授 佐々木 琢 磨

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アミノ酸インバランス療法は、特定のアミノ酸を欠乏させるものと、反対にある種のアミノ酸を過剰に投与し代謝障害を引き起こすものとに大別される。中でもアルギニンの大量投与は、腫瘍細胞内への核酸合成前駆物質の取り込みを抑制する。その機序としては、カルバミルリン酸がピリミジンのde novo合成系と尿素サイクルの共通の基質であるため、一方の系の賦活化が他方の抑制に帰結と考えられる。

本研究ではこの点に着目し、アルギニンに加え同じく尿素サイクルのメンバーであるオルニチンを添加し、両者で全アミノ酸の66%を占める新組成アミノ酸輸液、金沢アルギニン・オルニチン増量輸液1号（Kanazawa arginine and ornithine enriched solution number 1. KAO-1）を作成し、アスパラギン酸トランスカルバミラーゼ阻害剤であるN-フォスホンアセチル-L-アスパルテート（N-phosphonacetyl-L-aspartate. PALA）との併用効果を、胆癌ラットを用いた実験で検討した。得られた結果は次の通りである。

1. KAO-1投与群、総合アミノ酸投与群、PALA併用群のいずれの群間にも宿主体重の変化と累積窒素平衡に有意差を認めなかった。
2. 腫瘍重量の変化では、KAO-1投与群およびPALA併用群において有意に腫瘍増殖の抑制を認めた。
3. KAO-1投与群およびPALA併用群では血清尿素窒素の上昇および血清尿酸値の低下と、尿中のシトルリン排泄量の著明な増加を認めた。また、腫瘍内RNA量の有意な減少と腫瘍内DNA量の減少傾向を認めた。これらの結果から尿素回路の賦活化と同時に起こる核酸合成の抑制が示唆された。
4. 細胞周期の検討ではKAO-1投与群およびPALA併用群でS期に細胞の蓄積を認めた。これは、KAO-1が核酸合成阻害作用を介して、細胞のG₂期への移行を妨げている現象と解釈された。

以上の成績から、悪性腫瘍に対するアルギニン・オルニチン・インバランス療法は、意義のある治療法と考えられた。また、PALAはKAO-1との併用により抗腫瘍効果を増強させることが認められた。

以上、本研究はアミノ酸インバランス療法の抗腫瘍効果を基礎的研究により明らかにし、その臨床応用への道を拓いたものであり、外科腫瘍学に寄与する労作と評価された。